

Optimized blood management for elective orthopaedic surgery

Citation for published version (APA):

Weber, E. W. (2003). *Optimized blood management for elective orthopaedic surgery*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20031210ew>

Document status and date:

Published: 01/01/2003

DOI:

[10.26481/dis.20031210ew](https://doi.org/10.26481/dis.20031210ew)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 12

GENERAL DISCUSSION AND SUMMARY

The identification of different blood types by Landsteiner at the beginning of the 20th century was the first major improvement of the safety and efficacy of blood transfusion (**Chapter 2**). Later on, developments in storage technology and screening for infectious agents made transfusion of blood even safer (**Chapter 3**). This progress, however, has led to the paradoxical situation that, although transfusions are safer than ever, both doctors and patients are much more aware of its risks, and thus more reluctant to use them. In terms of peri-operative patient management, one of the major challenges to the anaesthetist then has become to avoid blood transfusions. With this guiding principle in mind, this thesis set out to answer two questions: What are the deleterious effects of blood transfusions in elective orthopaedic surgery, and what can the anaesthetist do to minimize these?

Perioperative blood loss is still a major problem in elective orthopaedic surgery. Homologous blood transfusion (HBT) is the standard approach to treat potentially detrimental decreases in haemoglobin (Hb) concentration. However, HBT is associated with various adverse events, including febrile reactions, transmission of infectious diseases, and an immunomodulatory effect, which is hypothesized to increase the frequency of postoperative infections. This issue is far from resolved, as observational cohort studies, randomised controlled studies and a recent meta-analysis on the subject produced conflicting results. Nonetheless, the clinical observation that patients who receive any HBT after major orthopaedic surgery do stay in the hospital significantly longer is undisputed. As postoperative infections are relatively rare (1–3%), and as the role of HBT herein is not yet established, other factors are likely to be responsible for the prolonged hospital stay. To address this issue we undertook a prospective observational study (**Chapter 4**). In 444 patients who underwent elective total hip arthroplasty, we studied (among other parameters) the frequency of HBT, wound disturbances, superficial and deep wound infections, and length of hospital admission.

In this prospective observational study we found that HBT is associated with prolonged hospital admission. We found that this prolonged admission is not a straightforward consequence of an increased postoperative infection rate. However, HBT was the sole significant predictor of the development of wound healing disturbances, and together these two factors were the main predictors of prolongation of hospitalisation. No significant influence on wound disturbance and hospitalisation was found, either by univariate or multivariate analysis, of age, sex, length, weight, operation duration, blood loss or the use of gentamicin cement.

Although we did not study the mechanism underlying of wound disturbances, the more pragmatic conclusion we reach from our study is that prevention of HBT may be of relevance in limiting duration of admission after elective orthopaedic surgery. If this is indeed the case, measures to prevent perioperative blood loss, cell saving techniques and methods to enhance preoperative Hb (such as EPO) might be attractive treatment options.

One of the simplest and cheapest ways to optimise the use of blood transfusions would theoretically be the development of a transfusion protocol. Indeed, in the light of the risks described above and the fact that blood supply in The Netherlands is not infinite, a nationwide consensus on guidelines for packed red blood cells (PRBC) transfusions in the perioperative period was reached in 1997. This nationwide consensus resulted in a transfusion protocol for our hospital in which the haemoglobin concentration was the sole indication for homologous blood transfusion (HBT). We investigated the HBT ratio before and after the introduction of the new protocol in our hospital (Chapter 5). Over a 33-month period 14587 patients were included in the study. We found a 50% decrease in PRBC transfusions after implementation of the guidelines.

Of course it is not possible to maintain constant all confounding factors that can affect perioperative blood loss during a period of evaluation as long as our study. Several important factors changed in our hospital during the evaluation period. Changes occurred in the surgical staff, and the percentage of loco-regional anaesthesia increased. Also, during the evaluation period the introduction of more COX-2 selective NSAID's took place. Undoubtedly, these factors were, to some extent, responsible for the decreased blood loss and thus for decreased perioperative transfusion requirements. Still, our study clearly shows the benefits of employing strict perioperative transfusion guidelines, as a 50% decrease in PRBC transfusions was seen during the observation period compared to the 25% decrease in blood loss during the same periods. Perioperative transfusions are responsible for 60% of all transfusions in the Netherlands. According to a representative survey, the indications were poorly specified for 40% of these: blood loss, routine practice, cardiovascular changes, weakness or fatigue were cited. Current guidelines, which our study corroborates, indicate that in the peri-operative period a patient should only be transfused if the haemoglobin concentration is known.

Apart from adherence to a strict protocol, there are more specific methods with the potential to minimise the use of blood transfusions. Among these is the use of the new generation non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's), the COX-2 antagonists with less influence on blood coagulation. Moreover, sophisticated technology now enables the anaesthetist to retrieve RBC's peri- and post-operatively. Finally, the hormone EPO may be used to boost the number and contents of the RBC's pre-operatively. We studied all these potential blood sparing methods sequentially.

NSAID's are used in the perioperative period for analgesia and reduction of oedema in the surgical field. Beside these benefits there are unwanted side effects: reduction of renal blood flow, gastric complaints and increase of blood loss during surgery by influencing the coagulation cascade. Ibuprofen is a commonly used NSAID in the Netherlands, and we wished to assess its effects on perioperative blood loss in patients undergoing hip arthroplasty in a randomised double-blinded placebo controlled study in 50 patients (Chapter 6).

In this study preoperative (2 weeks) pre-treatment with ibuprofen showed an increase in blood loss of 46% intra-operatively and during the first 24 hours after total hip replacement surgery. Confounding factors in our study were the use of prophylaxis against thromboembolism by acenocoumarol, and the technique of measuring blood loss. The study was also not designed to prove that an increase in blood loss resulted in increased transfusion requirements or perioperative morbidity/ mortality. However, although we thus did not prove that the increased blood loss was clinically relevant, the fact remains that compared to a placebo, ibuprofen caused more blood loss perioperatively.

To tackle this problem there are two options: discontinue NSAID's far ahead of scheduled major orthopaedic surgery, or change NSAID's three days before surgery into COX-2 selective agents, with a potentially better safety profile with regard to perioperative blood loss.

The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic action of NSAID's are mediated through inhibition of prostaglandin synthesis by inhibiting cyclo-oxygenase (COX), which is now known to exist in at least two isoforms known as COX-1 and COX-2. COX-1 is important in "housekeeping" functions at the gastro-intestinal mucosa, kidneys and vasculature. In contrast, the inducible isoform COX-2, mainly contributes to the pathophysiological process of inflammation.

From this one could reason that selective COX-2 inhibiting NSAID's have fewer side effects.

We have taken this idea further and designed a prospective randomised study to test the hypothesis that use of more cyclooxygenase-2 (COX-2)-selective NSAID's can reduce perioperative blood loss compared with non-selective NSAID's. We studied 200 patients who underwent total hip replacement (Chapter 7). Two NSAID's were compared: conventional NSAID indomethacin (3 x 50 mg daily) and the COX-2 selective meloxicam (1x 15 mg daily). Total perioperative blood loss after meloxicam was 17% ($p < 0.05$) less than that observed after indomethacin. However, whether this is of clinical significance and influences patient outcome remains to be determined. In addition, the potential beneficial effects of these compounds on blood loss should be weighed against potential detrimental effects (such as a potentially increased risk for cardiovascular events) before routine use can be recommended.

One of the more elegant measures to avoid red blood cell transfusions in patients with a lowered haemoglobin level (10–13 g/dl) is epoetin alpha (EPO). To study the effects of EPO on the number of perioperative BTs we undertook a multi-centre randomised controlled trial (RCT) (Chapter 8). In this RCT the effects of preoperative administration EPO and best standard of care (BSC) in 695 orthopaedic surgery patients were compared in normal clinical routine in six countries. EPO-treated patients had higher Hb values from the day of surgery until endpoint and lower transfusion rates (12% vs. 46%). EPO treatment delivered no significant effect on postoperative recovery (time to ambulation, time to discharge, infection rate). Time to ambulation and time to discharge were, however, longer in transfused than in not-transfused patients. Side effects in both groups were comparable. EPO increased perioperative Hb in mild-moderate anaemic patients and reduced transfusion requirements. Patients receiving blood transfusions required a longer hospitalisation than not-transfused patients.

Apart from the above EPO probably also plays an important role in post-operative rehabilitation. In many countries hip and knee surgery are performed in accelerated rehab programs, which limit hospitalisation times to less than a week. Thus postoperative higher haemoglobin levels might become more important as rehabilitation becomes more strenuous due to reduction in hospitalisation. Pre-operative EPO administration will thus become more important, especially in the more compromised patients, as they suffer more from the changes in rehabili-

tation and lower accepted haemoglobin levels. This study leads to the conclusion that in routine daily setting of major orthopaedic surgery EPO treatment is an efficient method to decrease perioperative transfusion requirements and to increase perioperative haemoglobin levels. As hospitalisation time is severely reduced by new rehabilitation procedures, this will become even more important.

The current treatment protocol of EPO consists of a fixed dose in all patients, according to Goldberg. Although easy to use, it has its limitations, since the inter-patient variability in response is considerable. In a prospective study we investigated whether pre-operative EPO dosing can be specifically tailored to the individual patient's needs (**Chapter 9**). A total of 334 patients scheduled for major orthopaedic surgery were treated for decreased serum haemoglobin levels. EPO and iron were used three weeks prior to surgery to increase the level of serum haemoglobin. Afterwards we calculated the erythropoiesis output in grams of haemoglobin after one injection of 40,000 IU of EPO (i.e. Factor EO-40,000). In our study factor EO-40,000 was 34 grams. Factor EO-40,000 can be used to predict the increase in the serum haemoglobin level in the individual patient, as the number of EPO injections (40,000 IU) needed to reach the desired serum haemoglobin level can now be calculated. With this knowledge, patients can be better prepared for surgery and homologous blood transfusions can be avoided as far as possible.

As stated above another method to reduce perioperative blood transfusions is the use of an autotransfusion system for shed blood. Cell saving techniques are an effective approach to prevent blood transfusion. Shed blood may be re-infused after filtration (unprocessed) or after treatment in a cell separator (processed). Transfusion of unprocessed shed blood is a relatively simple and inexpensive method to restore normovolaemia, in contrast to autotransfusion of processed blood, which requires an expensive cell separator and disposables. We performed a prospective observational quality assessment study of the Bellovac® post-operative wound drainage and reinfusion system in 135 consecutive patients scheduled for elective total knee arthroplasty or total hip arthroplasty (**Chapter 10**). The control group consisted of a historic group of 96 patients. Autotransfusion reduced the percentage of patients receiving HBT from 35% -22%). The reduction was more pronounced in the knee surgery patients (18% to 6%) compared with the hip surgery patients (47% to 34%). In the knee patients, transfused packed red cells per operation decreased from 0.45 HBT/operation to 0.11

HBT/operation, a reduction of 0.34 HBT (75%) in every total knee arthroplasty. This was also found in the hip surgery patients, although this did not reach statistical significance. This may be related to surgical technique: as in most hospitals, knee arthroplasty surgery was performed using a tourniquet, so that blood loss occurred only in the post-operative period, in contrast to the hip surgery where blood loss occurred during the whole procedure. Re-transfusion of shed blood is of course most effective if all lost blood can be collected, as is the case in knee surgery, but not in hip surgery, where significant blood loss occurs during the operation.

Although we observed no complications during re-transfusion, our patient group may have been too small for a safety assessment. One of the most common side effects is a febrile reaction after autotransfusion of shed blood, which we did not see. Another concern would be the presence of methyl methacrylate monomer (MMM) in re-transfused blood. However, systemic blood showed no evidence of MMM after re-infusion of salvaged blood in cemented knee arthroplasty surgery.

A cost-benefit analysis of the system is difficult to make, because of the complex costs involved in blood transfusion. At first glance autotransfusion is more expensive, but a future formal cost-benefit study should also take into account possible extended hospitalisation and immunomodulatory effects due to a homologous blood transfusion. We conclude that the Bellovac® A.B.T. device reduced homologous blood transfusions in TKA. The use of the system is less complicated and less expensive than auto re-transfusion using a cell separator. This method of auto re-transfusion should therefore be considered in knee surgery.

Having defined several methods to decrease perioperative blood transfusion, we subsequently implemented these improvements in our daily clinical routine. The first step was the restriction that the Hb level should be assessed prior to red cell infusion to ensure compliance with pre-defined cut-off values. Subsequent measures included: confinement to COX-2 selective NSAID in the perioperative period; EPO and iron therapy at the Hb level between 10 and 13 g/dl; consequent cell salvage during and after surgery; administration of aprotinine in cases with expected high blood loss (> 1.5 l). We then studied the effect of these alterations in our clinical routine. To this end we surveyed a relational database with data on 28.861 orthopaedic surgery patients in our clinic before and after implementation (Chapter 11). The survey disclosed the following issues related to a high incidence of homologous red cell infusion: negligence of guidelines, the pre-

operative use of non-selective NSAID's, low preoperative Hb level, non-retrieved blood loss, and high cut-off values for homologous red cell transfusion. The type of anaesthetic technique was found to be not relevant for blood-sparing effect.

The steps mentioned above do not involve a medical novelty. Rather, we show that strict rules with the appropriate steps and in sequence resulted in an 80% reduction of use of homologous red blood cells. Of note is that the incidence of deep wound infections decreased by 40% over the same time, but whether this is related solely to our blood-saving measures remains to be seen.

Daily clinical practice in our hospital was not different from that in any general hospital in the Netherlands. Systematic presentations on “how we did it” resulted in the introduction of the measures in several of the hospitals in the region and a steady 5–7% decline per year in the utilisation of the use of homologous red cell transfusions.

One needs to keep in mind that each blood sparing measure on its own produces but a little decline. However the combination of all measures for the individual hospital results in a tremendous decline in the use of homologous red cells. Does this decline in HBT also result in a decrease in postoperative infections, as one would expect from the literature? Analysis of our database for these data showed a decline of the postoperative infections with 42%, but whether this temporal relation is also a causal one is unsure.

Based on our above experience and other systematic improvements in the chain of patient care, we recommend:

- Restrictive guidelines for homologous red cell infusion.
- Automated relational databases enabling feedback on clinical practice
- Preoperative assessment that involves the anaesthesiologists and allows for pre-operative planning along a comprehensive algorithm (Chapter 11)

HOOFDSTUK 13

ALGEMENE BESCHOUWINGEN EN SOMMERVATTING

De identificatie van de verschillende bloedtypes door Landsteiner in het begin van de 20e eeuw was één van de eerste grote verbeteringen op het gebied van veiligheid en gebruik van bloedtransfusies (**Hoofdstuk 2**). De latere ontwikkelingen in opslag en het testen op infectieuze agentia hebben de veiligheid van bloedtransfusies verder verbeterd (**Hoofdstuk 3**). Deze vooruitgang heeft echter tot de paradoxale situatie geleid dat alhoewel bloedtransfusies veiliger zijn dan ooit, zowel de dokter als de patiënt zich meer bewust zijn van de eventuele risico's en daarom minder geneigd zijn een bloedtransfusie te accepteren. Maar zonder negatieve gevolgen zal een bloedtransfusie wellicht nooit worden. In termen van perioperatief patiëntenbeleid, blijft het voorkomen van een bloedtransfusie een van de uitdagingen voor de anesthesioloog.

Met deze principes in gedachten proberen we in dit proefschrift twee vragen te beantwoorden: wat zijn de schadelijke effecten van een bloedtransfusie bij electieve orthopedische chirurgie, en wat kan de anesthesioloog doen om een bloedtransfusie te verminderen?

Perioperatief bloedverlies is een van de problemen bij electieve orthopedische chirurgie. Een homologe bloedtransfusie (HBT) is de standaard benadering om de potentieel schadelijke effecten van een te lage hemoglobine concentratie (Hb) te voorkomen. Echter een HBT wordt geassocieerd met verschillende schadelijke bijwerkingen, koortsreacties, verspreiding van infectieuze ziekten en immuun modulerende effecten. Door deze immuun modulerende effecten verdenkt men dat een HBT mogelijk een toename kan geven van postoperatieve infecties. Deze hypothese is echter nog lang niet opgelost. Observationele cohort onderzoeken, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en een recente meta-analyse hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Maar de klinische observatie dat patiënten die een HBT krijgen na grote orthopedische chirurgie langer in het ziekenhuis blijven is onweerlegbaar. Omdat postoperatieve infecties relatief zeldzaam (1–3%) zijn en de rol van een HBT hierin nog niet bewezen, zijn mogelijk andere factoren verantwoordelijk voor de verlengde ziekenhuisopname. Om dit nader te onderzoeken hebben we een prospectief observationeel onderzoek gedaan (**Hoofdstuk 4**). Bij 444 patiënten die een electieve totale heupoperatie ondergingen hebben we “behoudens andere parameters” de frequentie van HBT, wondrandstoornissen, oppervlakkige en diep wondinfecties en de opnameduur onderzocht. In dit prospectief observationeel onderzoek hebben we gevonden dat een HBT geassocieerd is met een verlengde opnameduur. We vonden dat het verlengde opnameduur niet direct het gevolg was van een verhoogde postoperatieve

infectie ratio. Een HBT was de enige significante voorspeller voor de ontwikkeling van wondrandstoornissen, en deze factoren samen waren voorspellers voor de verlenging van het ziekenhuisverblijf. Er werd geen significante invloed op wondrandstoornissen en ziekenhuisopname duur gevonden bij univariaat en multivariaat analyse van leeftijd, geslacht, lengte, gewicht, operatieduur, bloedverlies, of het gebruik van gentamycine cement. Alhoewel we niet het mechanisme van de wondrandstoornissen hebben onderzocht kunnen we de meer pragmatische conclusie uit ons onderzoek stellen dat het voorkomen van een HBT mogelijk relevant is in het beperken van de opnameduur na electieve orthopedische chirurgie. Als dit inderdaad het geval is kunnen maatregelen om het perioperatief bloedverlies te verminderen goede behandelingsopties zijn. Een van de meest simpele en goedkoopste manieren om het gebruik van bloedtransfusies te optimaliseren is in principe het ontwikkelen van een transfusieprotocol. Inderdaad is in het licht van de hierboven beschreven risico's en het feit dat de bloedvoorraad in Nederland niet oneindig is een nationale consensus over transfusies opgesteld in 1997. Deze consensus resulteerde in een aangepast transfusieprotocol voor de St. Maartenskliniek waarin de hemoglobine concentratie de enige indicatie voor een HBT was. Retrospectief hebben we de HBT ratio voor en na introductie van het nieuwe protocol in de St. Maartenskliniek onderzocht (Hoofdstuk 5). Gedurende 33 maanden werden 14.587 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. We vonden een 50% reductie in "packed cells" gebruik na implementatie van de strak geprotocolleerde richtlijnen. Natuurlijk is het niet mogelijk om alle medebepalende factoren die peri-operatief bloedverlies gedurende deze lange periode van het onderzoek beïnvloeden, constant te houden. Enkele belangrijke factoren veranderden gedurende deze evaluatie periode in de St. Maartenskliniek. Er vonden mutaties plaats in de chirurgische staf en het percentage locoregionale anesthesie nam toe. Tevens vond gedurende deze periode de introductie van de meer COX-2 selectieve NSAID's als standaard NSAID plaats. Natuurlijk zijn deze factoren medebepalend (tot een bepaalde hoogte) voor het verminderde bloedverlies en dus ook van het perioperatief transfusiegebruik. Echter ons onderzoek laat duidelijk de voordelen van strikte perioperatieve transfusie richtlijnen zien; een 50% reductie in "packed cells" gebruik bij een 25% reductie in bloedverlies.

Perioperatieve transfusies zijn verantwoordelijk voor 60% van alle transfusies in Nederland. Volgens een onderzoek is de indicatie bij 40% slecht gespecificeerd; bloedverlies routine, cardiovasculaire veranderingen, zwakte en vermoeidheid werden genoemd. Ons onderzoek laat zien dat in de perioperatieve periode een

patiënt alleen een transfusie mag krijgen indien de hemoglobine concentratie bekend is.

Anders dan een strikt transfusieprotocol zijn er nog andere methoden om het aantal perioperatieve bloedtransfusies te verminderen. Onder deze andere methoden is het gebruik van de nieuwe generatie niet steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), de meer COX-2 specifieke remmers met minder invloed op de bloedstolling. Buiten dit zijn er nieuwe technieken ter beschikking gekomen die het mogelijk maken om in de perioperatieve fase verloren gegane erythrocyten te hergebruiken. Ook is het nu mogelijk om met behulp van het hormoon erythropoietine (epo) het aantal erythrocyten preoperatief te verhogen. We hebben al deze methoden afzonderlijk onderzocht.

NSAID's worden in de perioperatieve periode gebruikt in verband met analgesie en vermindering van oedeem in het chirurgisch veld. Behoudens deze voordelen zijn er ook nadelige bijwerkingen: verminderde nier doorbloeding, maagklachten en toename van het chirurgisch bloedverlies door invloed op de stollingscascade.

Ibuprofen is een veelgebruikt specifiek NSAID in Nederland en we hebben de effecten op het perioperatief bloedverlies onderzocht in een gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerd onderzoek bij 50 patiënten die geopereerd werden aan een totale heupvervangende prothese (**Hoofdstuk 6**). In dit onderzoek hadden patiënten die 2 weken werden voorbehandeld met ibuprofen 46% meer bloedverlies in de eerste 24 uur na een totale heupvervangende prothese. In dit onderzoek hebben we alleen gekeken naar bloedverlies en niet naar verminderde transfusiebehoefte. Alhoewel we niet onderzocht hebben of het verminderd bloedverlies dus klinisch relevant is, laat ibuprofen een duidelijk hoger perioperatief bloedverlies zien. Om dit probleem te ondervangen zijn er 2 mogelijkheden: het staken van NSAID's ver voor de operatie of het NSAID eventueel omzetten in een meer COX-2 specifiek NSAID.

We hebben dit dan ook onderzocht in een prospectief gerandomiseerd onderzoek of de hypothese dat het gebruik van meer COX-2 specifieke NSAID's perioperatief bloedverlies kan verminderen in vergelijking met niet specifieke NSAID's (**Hoofdstuk 7**). In dit onderzoek waarbij 200 patiënten werden geopereerd aan een totale heupoperatie hebben we 2 NSAID's vergeleken: het niet specifieke NSAID indomethacine (3 x daags 50 mg.) en het meer COX-2 specifieke NSAID meloxicam (1 x daags 15 mg.). Het totale perioperatieve bloedverlies was

bij meloxicam gebruik 17% minder dan bij indomethacine. Of dit verschil klinisch relevant is en een betere resultaat voor de patiënt heeft, valt nog te bezien. Wat betreft het perioperatieve bloedverlies is het staken van klassieke NSAID's zeker zinvol voorafgaand aan een electieve operatieve ingreep, vergelijkbaar met anticoagulantia en aspirine. Een van de meer elegante maatregelen om een HBT bij patiënten met een verlaagd hemoglobine gehalte (10–13 gram/dl) te voorkomen is EPO (**Hoofdstuk 8**). Om het effect van EPO op het aantal perioperatieve bloedtransfusies te onderzoeken hebben we een multi-centrum gerandomiseerde gecontroleerde studie gedaan. In dit onderzoek is het effect van preoperatieve toediening van EPO bij 695 orthopedisch chirurgische patiënten vergeleken met “standaard zorg” in 6 verschillende landen. De met EPO behandelde patiënten hadden een hoger Hb gehalte van de dag vanaf operatie tot het eind van de opname en een verminderde transfusieratio (12% versus 46%). EPO behandeling had geen significant effect op postoperatief herstel (bedrust, opnameduur en infectieratio). De bedrust en opnameduur waren bij patiënten die een transfusie hadden gehad langer. De bijwerkingen in beide groepen waren vergelijkbaar. Behalve bovenstaande speelt EPO mogelijk ook een belangrijke rol in de postoperatieve revalidatie. In veel landen worden heup- en kniechirurgie vaak verricht in een versneld revalidatieprogramma waarbij de ziekenhuisopnameduur verminderd is tot minder dan 1 week. Deze verkorte revalidatie vraagt meer inspanning van de patiënt; reden waarom een hoger Hb belangrijk kan zijn. Preoperatief EPO kan dus eventueel belangrijk zijn, speciaal bij meer gecompromitteerde patiënten die mogelijk meer last hebben van een laag Hb gehalte bij deze meer inspannende revalidatie. Dit onderzoek leidt tot de conclusie dat in een routinematige grote orthopedische chirurgie EPO behandeling een efficiënte methode is om het perioperatieve transfusiebehoefte te verminderen en het perioperatief Hb te verhogen, zonder het optreden van ernstige bijwerkingen.

Het huidige behandelingsprotocol met EPO bestaat uit een vaste dosering bij alle patiënten volgens Goldberg (1996). Alhoewel makkelijk in gebruik heeft het zijn beperkingen, daar de interpatiënt variabiliteit aanzienlijk is. In een prospectief onderzoek hebben we onderzocht of de EPO dosering bij de individuele patiënten behoefte kan worden aangemeten (**Hoofdstuk 9**). Bij 334 patiënten die op de wachtlijst stonden voor grote orthopedische chirurgie werden behandeld wegens een lichte anemie. EPO en ijzer werden 3 weken voor operatie toegediend. Naderhand hebben we het erythropoietische effect in grammen hemoglobine na 1 injectie van 40.000 eenheden EPO (factor EO-40.000) berekend. In onze studie was de factor EO-40.000 34 gram. Factor EO-40.000 kan gebruikt worden

om de toename in serumhemoglobine van de individuele patiënt te voorspellen als het aantal injecties EPO om het gewenste serumhemoglobine te bereiken. Met deze kennis kan de patiënt beter voorbereid worden voor de chirurgie en een HBT zoveel mogelijk voorkomen worden.

Een andere methode om het aantal perioperatieve bloedtransfusies te verminderen is het gebruik van autotransfusie systeem voor verloren gegaan bloed. “Cell-saving” technieken zijn een effectieve benadering ter voorkoming van een HBT.

Verloren gegaan bloed kan gereïnfundeerd worden na filtratie (= onbehandeld) of na behandeling in een cellseparator (=behandeld) met behulp van cell-saver. Transfusie van onbehandeld verloren gegaan bloed is een relatief simpele en een goedkope manier om normovolemie te herstellen, in vergelijking met autotransfusie van behandeld bloed dat een dure cellseparator (cell-saver) en disposables verlangt. We hebben een prospectief observationeel kwaliteitsonderzoek gedaan met de Bellovac postoperatief wonddrainage en re-infusiesysteem bij 135 achtereenvolgende patiënten voor electieve heup- en knie vervanging (**Hoofdstuk 10**). De controlegroep bestond uit een historische groep van 96 patiënten. Autotransfusie verminderde het percentage patiënten die een HBT ontvingen van 35% naar 22%. De vermindering was meer uitgesproken bij patiënten die een knie vervanging kregen (18% naar 6%) in vergelijking met patiënten die een heup vervanging kregen (47% naar 34%). Bij patiënten die een knie vervanging kregen verminderde het aantal transfusies van 0,45 HBT/operatie naar 0,11 HBT/operatie, een reductie van 0,34 HBT (75%) bij elke knieoperatie. Een vermindering werd ook gezien bij heupvervanging maar bereikte niet de statistische significantie.

Waarschijnlijk is dit tengevolge van de chirurgische techniek. Een totale knie vervanging wordt voornamelijk verricht tijdens bloedleegte zodat het bloedverlies alleen optreedt in de postoperatieve fase. In tegenstelling tot heupvervanging waarbij het bloedverlies tijdens de gehele procedure plaatsvindt. Retransfusie van verloren gegaan bloed is uiteraard het meest effectief als alle bloed verzameld kan worden zoals het geval bij knie vervangende operaties.

Alhoewel we geen complicaties tijdens retransfusie hebben gezien, is onze patientengroep mogelijk te klein om iets over veiligheidsaspecten te zeggen. Een van de meest voorkomende bijwerkingen is rillen na autotransfusie hetgeen wij echter niet gezien hebben. Een andere zorg zou mogelijk de aanwezigheid van methyl metha-

crylaat (MMM=cement) in transfusiebloed zijn. Echter systemisch bloed liet geen aanwezig MMM zien na reinfusie bij gecementeerde totale knie vervanging.

Een kostenbaten analyse van het systeem in vergelijking met een HBT is moeilijk te maken in verband met de complexe kosten die gepaard gaan met een bloedtransfusie. Op het eerste gezicht is autotransfusie duurder maar een toekomstige kostenbaten onderzoek zou ook rekening moeten houden met de verlengde opnameduur en immuunmodulerende effecten ten gevolge van een HBT. We concluderen dat het Bellovac systeem het aantal HBT's bij totale knie vervangingen reduceert. Het gebruik van het systeem is minder gecompliceerd en goedkoper dan autotransfusie met behulp van een cell separator. De autotransfusie met behulp van het Bellovac systeem zou dan ook overwogen moeten worden bij totale knie vervanging.

Al met al hebben we enkele methoden gedefinieerd ter vermindering van een aantal perioperatieve bloedtransfusies en deze hebben we achtereenvolgens geïmplementeerd in de Sint Maartenskliniek. De eerste stap was de restrictie dat het Hb gehalte bekend moest zijn en voldoen aan een gedefinieerde waarde voordat overgegaan mocht worden tot een transfusie. Andere maatregelen waren het gebruik van COX-2 specifieke NSAID's in de perioperatieve fase; epo en ijzer therapie preoperatief bij een Hb lager dan 13 gram/dl.; consequente cellsaving gedurende en na operatie; toediening van aprotinine bij gevallen met een verwacht hoog bloedverlies. We hebben de effecten van deze veranderingen onderzocht in onze kliniek. Om deze effecten te bestuderen hebben we een relationele database met gegevens van 28.861 orthopedische chirurgische patiënten in de St. Maartenskliniek nagekeken voor en na implementatie (**Hoofdstuk 11**). Oorzaken die voor implementatie van de veranderingen een hoge incidentie van een HBT gaven waren: het niet opvolgen van de richtlijnen, het preoperatief gebruik van non-selectieve NSAID's, een laag preoperatief Hb en bloedverlies dat niet gereïnfundeerd kon worden. De anesthesietechniek bleek geen invloed te hebben op bloedbesparing.

De voornoemde stappen zijn geen medische nouveautés. Echter, het strikt navolgen van de opeenvolgende stappen resulteerden in een 80% reductie van het aantal HBT's. Vermeldenswaard is in hetzelfde tijdsinterval het aantal diepe wondinfecties 40% daalde. Of dit echter alleen toe te schrijven is aan de bloedbesparende technieken valt moeilijk te bewijzen.

De dagelijkse praktijk in de St. Maartenskliniek is niet anders dan in welk ander ziekenhuis in Nederland. De presentatie van “how we did it” resulteerde in maatregelen in enkele ziekenhuizen in de regio met een vermindering van het HBT gebruik van 5–7% per jaar. Men moet in gedachten houden dat een enkele bloedbesparende maatregel op zichzelf weinig effect heeft, echter dat een combinatie van maatregelen een enorm verschil kan geven. En geeft deze vermindering in HBT ook een vermindering in postoperatieve infecties zoals men mag verwachten uit de literatuur? Analyse van de database laat een 42% vermindering zien van de postoperatieve infecties. Of dit echter een causaal effect is, is onduidelijk.

Gebaseerd op onze bovenstaande ervaring en andere systematische verbeteringen in de keten van patiëntenzorg kunnen we aanbevelen:

- Restrictieve richtlijnen voor homologe bloedtransfusies, gekoppeld aan een hemoglobine gehalte.
- Het gebruik van een geautomatiseerde relationele database voor terugkoppeling van de klinische praktijk
- Preoperatief beleid met behulp van de anesthesioloog voor de implementatie van het algoritme zoals beschreven in hoofdstuk 11.